



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 165 430  
A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 85105587.1

(51) Int. Cl.4: A 61 K 33/14  
A 61 L 15/03

(22) Anmeldetag: 07.05.85

(30) Priorität: 07.05.84 DE 3416777  
25.09.84 DE 3435113

(71) Anmelder: GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT  
Salzufer 16  
D-1000 Berlin 10(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
27.12.85 Patentblatt 85/52

(72) Erfinder: Niedner, Roland, Dr.  
Fillbachstrasse 8  
D-7800 Freiburg(DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(72) Erfinder: Marmé, Dieter, Prof.  
Wildtalstrasse 19  
D-7800 Freiburg(DE)

(72) Erfinder: Schöpf, Erwin, Prof.  
Immenberg 1  
D-7800 Freiburg(DE)

(54) Pharmazeutische topische Zubereitungen, Verfahren zu deren Herstellung und Mittel zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation.

(55) Es werden pharmazeutische topische Zubereitungen beschrieben, welche einen pharmakologisch verträglichen Träger und einen Wirkstoff enthalten und die dadurch gekennzeichnet sind, daß der Wirkstoff die Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöht und entweder aus  
a) bezogen auf den Träger 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  Salze im  $\text{Ca}^{2+}$ : Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 oder  
b) aus einem  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionophor in einer Konzentration von  $3 \times 10^{-6}$  bis  $3 \times 10^{-5}$  M in Kombination mit Calciumsalzen in einer Konzentration von 0,1 - 50 mM, oder  
c) aus einem Calcium-Agonisten in einer Konzentration von  $10^{-6}$  bis  $10^{-5}$  in Gegenwart von  $\text{K}^+$ -Ionen in einer Konzentration von  $5 \times 10^{-3}$  bis  $2 \times 10^{-2}$  M und  $\text{Ca}^{2+}$  in einer Konzentration von  $10^{-3}$  M bis  $3 \times 10^{-2}$  M besteht.

Die neuen Zubereitungen fördern überraschend die Wundgranulation und Epithelisation. Weiterhin werden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen beschrieben.

EP 0 165 430 A1

Von in vitro Untersuchungen an Zellkulturen ist bekannt, daß  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen einen Einfluß auf die Zellteilung ausüben. (Proc. Nat. Acad. Sci. 70, S. 675-679). Weiterhin ist es bekannt, daß die Depolarisation des Membranpotentials durch Erhöhung der extrazellulären  $\text{K}^+$ -Konzentration erreicht werden kann. Über die Einflüsse dieser Effekte auf die Wundgranulation und Epithelisation ist jedoch bisher nichts bekannt. Umfangreiche Untersuchungen haben aber ergeben, daß weder die bei Zellkulturen als für das Wachstum optimal gefundenen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen noch höhere  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen einen fördernden oder hemmenden Einfluß auf die Wundheilung haben.

Auch die Zugabe von physiologischen Kaliummengen im extrazellulären Bereich führt zu keiner Förderung der Wundheilung, selbst wenn man gleichzeitig für eine optimale extrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration sorgt.

Es wurde nun zunächst überraschend gefunden, daß  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  Ionen gemeinsam in ganz bestimmten Konzentrationsverhältnissen eine unerwartet gute und bei idealen Molverhältnissen sogar eine sehr starke Wirkung auf die Wundgranulation und Epithelisation ausüben und daher in Kombination ein wertvolles Mittel zur Förderung der Wundheilung darstellen.

Die erfindungsgemäßen Konzentrationsverhältnisse lassen sich erzielen, wenn man dafür sorgt, daß die Wundoberfläche unmittelbar mit einem wasserhaltigen Elektrolyten in Verbindung gebracht wird, der bezogen auf das in diesem Elektrolyten enthaltene Wasser 20 bis 100 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und 25 bis 60 mM  $\text{K}^+$ -Ionen enthält.

Der Elektrolyt selbst kann aus Wundsekret und/oder einer zusätzlich auf die Wunde applizierten wässrigen Zubereitung bestehen.

0165430

1 Im ersten Fall werden physiologisch verträgliche ionisierbare Ca- und K-Salze zusammen mit einem festen Träger im Molverhältnis 1 : 3 bis 4 : 1 in einer solchen Menge auf die Wunde gebracht, daß die Ca- und K-Salze im Wundsekret Lösungen im oben angegebenen Konzentrationsbereich bilden. Da jedoch die Menge des abgegebenen Wundsekrets schwankt und nur ungenau geschätzt werden kann, ist mit Trockengelen, Pudern, Ionenaustauschern, Vliesen, imprägnierten Verbandsmaterialien, Polysacchariden oder ähnlichen trockenen Zubereitungen nicht immer sichergestellt, daß der erfindungsgemäß Konzentrationsbereich erzielt und über eine längere Zeit aufrechterhalten werden kann.

10 Günstiger sind daher solche Zubereitungen, die zwar in trockener Form hergestellt werden und teilweise auch in dieser Form in den Handel kommen, und die dazu bestimmt sind, vor der Anwendung mit einer relativ genau bestimmten Menge Wasser versetzt zu werden. Diese werden erst nach Aufnahme dieser Wassermenge und erfolgter Dissoziation der  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$ -Salze auf die Wunde gebracht. Hierzu gehören z.B. Trockengele gemäß DE-OS 28 49 570.

20 Auch Mischformen, bei denen trockene Träger von vornherein mit Wasser angefeuchtet sind, das  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{K}^+$  Ionen im gewünschten Verhältnis gelöst enthält, sind denkbar. Zu diesen Formen gehören beispielsweise Ionenaustauscher, zur Gelchromatographie geeignete Gele (Molekularsiebe) oder einfache feste, z.B. textile Wundauflagen, die angefeuchtet und anschließend steril eingesiegelt werden.

30 Die zuletzt genannten Zubereitungen sind an sich bereits typische wässrige Zubereitungen. Hierunter versteht man Zubereitungen bei denen vor allem Wasser als Träger fungiert und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen sowie  $\text{K}^+$ -Ionen gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und oder Wirkstoffen in einer Konzentration von 20 bis 100 mM bzw. 25 bis 60 mM enthält. Der bevorzugte Bereich liegt hier bei 25 bis 35 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und 35 bis 45 mM  $\text{K}^+$ -Ionen. Ganz besonders bevorzugt ist das Verhältnis von 30 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und 40 mM  $\text{K}^+$  Ionen.

0165430

1 Als wässrige Zubereitungen kommen alle pharmazeutischen Zubereitungen in Frage, die einen Wassergehalt aufweisen, der die Einstellung der erfindungsgemäßen molaren Ionenkonzentrationen erlaubt. Neben einfachen wässrigen Lösungen, Lotionen oder Öl  
5 in Wasser Emulsionen gehören hierzu auch viskose Lösungen, dispergierte Systeme oder Schäume.

Die oben erwähnten gelartigen Zubereitungen, wie z.B. Polyacrylamid/Agar-Gele sind besonders wundverträglich und daher bevorzugt.  
10

Für die obengenannten Zubereitungen ist ein Verfahren zu Herstellung bevorzugt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man einem wässrigen pharmazeutischen Träger als Wirkstoff in an sich bekannter Weise,  
15 gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen, bezogen auf das enthaltene Wasser, bis zu einer Konzentration von 20 bis 100 (mMol)  $\text{Ca}^{2+}$  Ionen und 25 bis 60 (mMol)  $\text{K}^+$ -Ionen,  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$ -Ionen bildende pharmakologisch verträgliche Salze zufügt und diese Ionen in der wässrigen Phase gleichmäßig verteilt.

20 Als pharmakologisch verträgliche Salze kommen vor allem Chloride und Phosphate infrage, es können jedoch auch andere anorganische oder organische Salze, wie z.B. Citrate, Maleate, Succinate oder ähnliche Salze verwendet werden, sofern sie gewebeverträglich und dissoziierbar sind.  
25

30 Im Falle wässriger Zubereitungen ist es günstig, die wässrige Phase isoton einzustellen. Dies kann, zwecks Vermeidung von Fremdionen vorzugsweise mittels Glucose erfolgen. Die Effekte von kationischen Elektrolyten, die neben  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  zugegeben werden, sind noch nicht erforscht. In vielen Fällen ist es auch günstig, der wässrigen Phase Tenside zuzufügen, die die Hautpermeabilität für Elektrolyte steigern.

0165430

1 Da die Wirksamkeit der obengenannten Zubereitungen allein  
auf dem beanspruchten Ionenverhältnis von  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$ -Ionen  
im extrazellulären Raum beruht, sind selbstverständlich auch  
solche Zubereitungen voll wirksam, welche die genannten Ionen,  
5 als alleinigen Wirkstoff enthalten. In manchen Fällen jedoch ist  
die Zugabe weiterer Wirkstoffe erwünscht wie z.B. antibiotisch oder  
fungistatisch wirkende Mittel oder Oberflächenanästhetika.

Bei den Untersuchungen zum Mechanismus der beschriebenen Zubereitungen  
10 wurde weiterhin gefunden, daß der positive Effekt auf die Förderung  
der Wundgranulation und Epithelisation nicht nur bei der Anwesenheit  
von  $\text{Ca}^{++}$  und  $\text{K}^+$ -Ionen sondern immer dann auftritt, wenn man die  
Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöht und somit  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen  
15 in die Zelle einströmen können. Dies kann aber nicht nur, wie oben  
beschrieben, dadurch erreicht werden, daß man in einem pharmakologisch-  
verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfs-  
stoffen 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines Wirkstoffgemisches, bestehend  
aus pharmakologisch verträglichen ionisierbaren  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  Salzen  
20 im  $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$ -Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 gleichmäßig verteilt, und  
damit  $\text{K}^+$ -Ionen zum Öffnen der sogenannten Calcium-Kanäle in der Plasma-  
membran benutzt; sondern auch dadurch daß man anstelle des beschriebenen  
Wirkstoffgemisches entweder ein  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionophor in einer Konzentration  
25 von  $3 \times 10^{-8}$  bis  $3 \times 10^{-6}$  M in Kombination mit Calciumsalzen in  
einer Konzentration von 0,1 - 50 mM, oder einen Calcium-Agonisten in  
einer Konzentration von  $10^{-5}$  bis  $10^{-9}$  M in Gegenwart von  $\text{K}^+$ -Ionen in  
einer Konzentration von  $5 \times 10^{-3}$  bis  $2 \times 10^{-2}$  M und  $\text{Ca}^{++}$  in einer  
Konzentration von  $10^{-3}$  M bis  $3 \times 10^{-2}$  M in einem pharmakologisch verträg-  
lichen Träger gleichmäßig verteilt und die erhaltene Zubereitung als  
30 Wundheilungsmittel anwendet.  
  
 $\text{Ca}^{2+}$ -Ionophore sind Verbindungen, die die Plasmamembran selektiv  
für Calcium permeabilisieren.

1 Ein solches Ionophor ist zum Beispiel das zunächst unter der Bezeichnung A 23 187 bekannt gewordene Antibioticum 6S [6 $\alpha$ (2S\*, 3S\*), 8 $\beta$  (R\*), 9 $\beta$ , 11 $\alpha$ ] -5-Methylamino-2-[3,9,11-trimethyl-8-[1-methyl-2-oxo-2-(1H-pyrrol-2-yl)-ethyl]-1,7-dioxaspiro[5,5]undec-2-yl]methyl] -4-benzoxazol-carbonsäure. [Hoechst Doc. No. 8154-1082] 0165430

5

In Kombination mit Calcium wirkt A 23 187 erfindungsgemäß in einer Konzentration von  $3 \times 10^{-8}$  bis  $3 \times 10^{-6}$  M wobei die Calciumsalze im extrazellulären Raum nur in einer Konzentration von 0,1 bis 10 50 mM vorhanden sein müssen, um einen ausreichenden Ca<sup>2+</sup>-Zufluß in die Zelle sicherzustellen.

15 Da es sich mithin prinzipiell um die Calciumversorgung der Zelle durch die Plasmamembran handelt, kann der erfindungsgemäße Effekt der rascheren Wundheilung ebenso durch alle anderen Ca-Ionophore erreicht werden.

20 Desgleichen wirken Ca-Agonisten, da auch sie die Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöhen. Durch sie werden bei Anwesenheit von Kalium die Calcium-Kanäle geöffnet. Bei der erfindungsgemäßen Anwendung von Ca-Agonisten braucht aber nur sehr wenig Kalium appliziert werden, so daß, besonders bei großflächigen Wunden der Kaliumhaushalt nicht gestört wird. Dies ist eine Verbesserung gegenüber der Anwendung der reinen Ca<sup>++</sup> und K<sup>+</sup> Ionen, wie sie oben beschrieben ist.

25

30 Der wirksamste Konzentrationsbereich der Calcium-Agonisten beträgt  $10^{-5}$  bis  $10^{-9}$  M. Die benötigte Kalium-Konzentration liegt im Bereich von  $5 \times 10^{-3}$  bis  $2 \times 10^{-2}$  M. Die Calcium-Konzentration sollte zwischen  $10^{-3}$  M und  $3 \times 10^{-2}$  M liegen.

35 Ein solcher Calcium-Agonist ist zum Beispiel die Substanz Bay K 8644, von der es bereits bekannt ist, daß sie den Calcium-Zstrom in die Zelle stimuliert [Vgl. z.B. Arzneimittelforschung/Drug. Res. 33 (II) Nr. 9 (1983) sowie Biochem. and Biophys Research Communic. (1984) 118, No. 3, S. 842-847].

1 Es ist als äußerst überraschend zu bezeichnen, daß innerhalb der Zelle 0165430  
Calcium ein wesentlicher Faktor der Wundgranulation ist. Die Calcium-  
konzentration im Extrazellularraum hat nämlich ohne die erfindungs-  
gemäßen Mittel zur Permeabilitätssteigerung keinerlei Auswirkungen auf  
die Wundheilung. Weder Entzug von Calcium durch Zugabe eines Calcium-  
Chelators wie Ethylenglycol-bis ( $\beta$ -amino-ethyl)-N,N,N',N'-tetraessigsäure  
(EGTA) noch eine Erhöhung der Calciumkonzentration um das zwanzigfache  
der physiologischen Konzentration im Extrazellularraum führt zu einer  
Änderung der Wundgranulation. Daraus konnte der Fachmann nur schließen,  
daß Calciumionen an der Wundgranulation nicht nennenswert beteiligt sind.

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine pharmazeutische  
topische Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation,  
10 enthaltend einen pharmakologisch verträglichen Träger und einen Wirkstoff,  
15 die dadurch gekennzeichnet ist, daß der Wirkstoff die Calciumpermeabilität  
der Plasmamembran erhöht und entweder aus

- 20 a) bezogen auf den Träger 0,2 bis 10 Gewichtsprozent  
eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträg-  
licher  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  Salze im  $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$  Molverhältnis  
von 1 : 3 bis 4 : 1 oder
- 25 b) aus einem  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionophor in einer Konzentration von  
 $3 \times 10^{-8}$  bis  $3 \times 10^{-6}$  M in Kombination mit Calcium-  
salzen in einer Konzentration von 0,1 - 50 mM,  
oder
- 30 c) aus einem Calcium-Agonisten in einer Konzentration  
von  $10^{-5}$  bis  $10^{-9}$  M in Gegenwart von  $\text{K}^+$ -Ionen in  
einer Konzentration von  $5 \times 10^{-3}$  bis  $2 \times 10^{-2}$  M  
und  $\text{Ca}^{++}$  in einer Konzentration von  $10^{-3}$  M bis  
 $3 \times 10^{-2}$  M

35 besteht.

G105430

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer topischen pharmazeutischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in einem pharmakologisch verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen einen Wirkstoff a), b) oder c) gleichmäßig verteilt, sowie die Mittel zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation.

Die Figuren sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern:

Aus Figur 1 ist ersichtlich, daß die Bildung von Granulationsgewebe im wesentlichen unabhängig ist von der extrazellulären Calcium-Konzentration.

Aus Figur 2 geht hervor, daß der permeabilitätssteigernde Wirkstoff A 23 187 bei Anwesenheit von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen im Extrazellularraum die Wundgranulation bei einer Konzentration zwischen  $10^{-7}$  und  $3 \times 10^{-6}$  M, insbesondere bei der Konzentration  $3 \times 10^{-6}$  M gegenüber der Vergleichsprobe 5 deutlich steigert. Vermindert man die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration in der Zelle durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Entzug mittels EGTA im Extrazellularraum und Anwendung von A 23 187 als permeabilitätssteigerndes Mittel, so nimmt die Granulation deutlich ab. Dieser Versuch zeigt, daß die Bildung von Granulationsgewebe, eine Voraussetzung der Wundheilung, vom  $\text{Ca}^{2+}$ -Gehalt der Zellen stark abhängig ist und, daß die Granulation erheblich gesteigert werden kann, wenn man mit den erfindungsgemäßen permeabilitätssteigernden Mitteln den  $\text{Ca}^{2+}$ -Gehalt der Zelle erhöht.

Die den Figuren 1 und 2 zugrundeliegenden Versuche wurden wie folgt durchgeführt:

Es wurde die Rückenhaut von Meerschweinchen bis auf die Faszie durchtrennt. In die Wunde wurde ein Teflonring mit einem Durchmesser von 21 mm eingenäht. Hierdurch sollte der epithiale Wundverschluß verhindert werden. Auf die Faszie der Rückenmuskulatur, die zum Zeitpunkt der Operation frei von Granulationsgewebe war,

1 wurde während 3 Tagen ein wässriges Polyacrylamid-Agargel, ent-  
haltend die Wirkstoffe in der angegebenen Konzentration aufgetragen.  
Nach 3 Tagen wenn das Optimum der Granulation erreicht war, wurde  
mit einem scharfen Löffel das gesamte Granulationsgewebe entnommen,  
5 gewogen und histologisch aufgearbeitet. Beim Verfahren a) ausgeführt  
mit einer Konzentration von 30 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und 40 mM  $\text{K}^+$ -Ionen, wobei  
das Gel aus Gründen der Isotonie mit 0,9 Gew.% NaCl versetzt war, kam  
es zu einem signifikanten Anstieg der Menge des Granulationsgewebes bis  
zu etwa 180 %. Die histologischen Kontrollen ergaben eine echte Zell-  
10 vermehrung, nicht etwa nur eine Volumenzunahme der Zellen.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

1

Beispiel 1

5

In einem 100 ml Meßkolben werden 80 ml gereinigtes Wasser vor-  
gelegt. Unter Rühren mit einem Magnetrührer werden dann  
20 mg Benzalkoniumchlorid zugegeben und gelöst. Anschließend gibt  
man nacheinander 0,3 g Kaliumchlorid, 0,44 g Calciumchlorid  
10 (beide Salze gem. Ph. Eur. I.) und 2,62 g Glucose-Monohydrat  
(Ph. Eur. II). Der Kolben wird im Wasserbad auf 20 °C temperiert  
und abschließend mit gereinigtem ebenfalls 20 °C warmem Wasser  
bis zur Eichmarke aufgefüllt. Die Lösung wird dann über ein  
15 Membranfilter von 0,2 µm Porenweite sterilfiltriert und steril abge-  
füllt.

$$\begin{aligned} [0,29822 \text{ g KCl} &\sim 40 \text{ mMol K}^+ \\ 0,44106 \text{ g CaCl}_2 &\sim 30 \text{ mMol Ca}^{2+}] \end{aligned}$$

20

Beispiel 2

25

Öl-in-Wasser Emulsion

30

In einem ersten Ansatz werden 7 g einer Mischung bestehend aus gesättigten Fettsäuren, Fettalkoholen, Wollwachs, Mineralölen und nichtionogenen Emulgatoren zusammen mit 2,5 g Polyethylenglykol-Glycerolfettsäureester, 3 g Monoglyceriden der Stearin- und Palmitinsäure, 0,3 g Cetylalkohol und 3,0 g Isopropylpalmitat durch Erwärmen auf 70 °C im Wasserbad homogen geschmolzen.

35

In einem zweiten Ansatz werden 80 g gereinigtes Wasser unter Rühren mit 3 g Propylenglykol gemischt und auf 70 °C erwärmt. Das so erhaltene Gemisch wird dann mit 0,3 g Kaliumchlorid, 0,44 g Calciumchlorid und 0,2 g eines Konservierungsmittels ver-

1 setzt. Die erhaltene klare Lösung wird unter Rühren bei  
70 °C in den ersten Ansatz einemulgiert. Die so erhaltene Emulsion  
wird auf 40 °C abgekühlt und der durch Verdunstung er-  
littene Wasserverlust ergänzt. Die auf 30 °C abgekühlte Emulsion  
5 wird dann abgefüllt.

Beispiel 3

10

Transparentes Flüssigkeitsverbandmaterial (Gelplatte)

15

Ansatz A:  
15 3,5 g Acrylamid und 0,091 g Bisacrylamid werden in 100 ml ge-  
reinigtem Wasser gelöst. Die Lösung wird dann auf 60 °C tempe-  
riert.

20

Ansatz B:

25

0,3 g Kaliumchlorid und 0,44 g Calciumchlorid werden in 100  
ml gereinigtem Wasser gelöst und mit 0,2 g Konservierungsmittel  
versetzt. Nach Zugabe von 2 g Agar (ÖAB9) wird die Lösung unter  
Röhren mit einem Magnetrührer zum Kochen gebracht und danach  
auf 60 °C abgekühlt.

30

Anschließend werden die Ansätze A und B bei 60 °C unter Rühren  
gemischt. Danach werden 0,045 g Ammoniumperoxydisulfit und  
0,045 g (60 µl) Tetramethylendiamin zugegeben. Nach kurzem inten-  
sivem Röhren erfolgt das Ausgießen in Petrischalen, die zuvor  
im Wärmeschrank auf 60 °C vorgewärmt werden. Die gefüllten  
Petrischalen werden dann 30 Minuten in einem auf 56 °C einge-  
stellten Wärmeschrank gelagert. Anschließend lässt man auf Raum-  
temperatur abkühlen und stellt die Schalen mit den erhaltenen  
transparenten erstarrten Platten 24 Stunden in einen auf 4 °C  
temperierten Schrank zur Ausreifung. Die so erhaltenen Platten  
können unmittelbar zur Abdeckung von Wunden eingesetzt werden.

i

Beispiel 4Streichfähiges Gel

5

94 g gereinigtes Wasser werden auf 70 °C erwärmt und mit 0.3 g Kaliumchlorid und 0.44 g Calciumchlorid versetzt. Nach Zugabe von 0,2 g Konservierungsmittel werden in die erhaltene Lösung 5 g Methylhydroxyethylcellulose dispergiert. Dann wird unter Rühren abgekühlt. Nach dem Erkalten erhält man ein hochviskoses mit Luftblasen durchsetztes Gel mit einer Viskosität von 90 Pa.s, das unmittelbar zur Wundbehandlung eingesetzt werden kann.

10

15

Beispiel 5Textile Wundauflage

20

25

4 x 4 cm große und 5 mm dicke sterile Mull-Läppchen werden in die sterile isotonische Lösung gemäß Beispiel 1 getaucht und anschließend nur so weit ausgepreßt, daß die Läppchen nicht mehr tropfen. Die so erhaltenen Läppchen werden dann unter sterilen Bedingungen in Polyäthylenfolie eingeschweißt.

30

35

1

Beispiel 6

5

1000 g gereinigtes Wasser werden auf 70 °C erwärmt und mit 1,6 mg A 23 187 und 560 mg Calciumchlorid versetzt. Nach Zugabe von 2 g Konservierungsmittel werden in die erhaltene Lösung 50 g Methylhydroxyethylcellulose dispergiert. Dann wird unter Rühren abgekühlt. Nach dem Erkalten erhält man ein hochviskoses mit Luftblasen durchsetztes Gel mit einer Viskosität von 90 Pa.s, das unmittelbar zur Wundbehandlung eingesetzt werden kann.

15

Beispiel 7

20

1000 g gereinigtes Wasser werden auf 70 °C erwärmt und mit 1,49 g KCl, 3,3 g CaCl<sub>2</sub> und 3,56 mg Bay K 8644 versetzt. Nach Zugabe von 2 g Konservierungsmittel werden in die erhaltene Lösung 50 g Methylhydroxyethylcellulose dispergiert und wie in Beispiel 1 aufgearbeitet.

30

35

1. Pharmazeutische topische Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, enthaltend einen pharmakologisch verträglichen Träger und einen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet daß der Wirkstoff die Calciumpermeabilität der Plasmamembran erhöht und entweder aus

a) bezogen auf den Träger 0,2 bis 10 Gewichtsprozent eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträglicher  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  Salze im  $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$  Molverhältnis von 1 : 3 bis 4 : 1 oder

b) aus einem  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionophor in einer Konzentration von  $3 \times 10^{-8}$  bis  $3 \times 10^{-6}$  M in Kombination mit Calciumsalzen in einer Konzentration von 0,1 - 50 mM,  
oder

c) aus einem Calcium-Agonisten in einer Konzentration von  $10^{-5}$  bis  $10^{-9}$  in Gegenwart von  $K^+$ -Ionen in einer Konzentration von  $5 \times 10^{-3}$  bis  $2 \times 10^{-2} M$  und  $Ca^{++}$  in einer Konzentration von  $10^{-3} M$  bis  $3 \times 10^{-2} M$

besteht.

2. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger überwiegend aus Wasser besteht.

3. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1 und 2., dadurch gekennzeichnet, daß der Träger in Form eines wasserhaltigen Gels vorliegt.

4. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Träger ein Trockengel dient.

- 1        5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 a) dadurch gekennzeichnet, daß diese bezogen auf das enthaltene Wasser 20 bis 100 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und 25 bis 60 mM  $\text{K}^+$ -Ionen enthält.
- 5        6. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß diese etwa 30 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und etwa 40 mM  $\text{K}^+$ -Ionen enthält.
- 0        7. Verfahren zur Herstellung einer topischen pharmazeutischen Zubereitung zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem pharmakologisch verträglichen Träger gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen einen Wirkstoff a), b) oder c) nach einem der Ansprüche 1, 5 oder 6 gleichmäßig verteilt.
- 15      8. Verfahren gemäß Anspruch 7        dadurch gekennzeichnet, daß der Träger im Wesentlichen aus Wasser besteht und daß man diesen gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen, bezogen auf das enthaltene Wasser bis zu einer Konzentration von 20 bis 100 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und 25 bis 60 mM  $\text{K}^+$ -Ionen zufügt und diese Ionen in der wässrigen pharmazeutischen Unterlage gleichmäßig verteilt.

25

30

35

Patentansprüche für AT

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen topischen Zubereitung  
zur Förderung der Wundgranulation und Epithelisation, enthaltend einen  
pharmakologisch verträglichen Träger und einen Wirkstoff, dadurch  
gekennzeichnet daß der Wirkstoff die Calciumpermeabilität der Plasma-  
membran erhöht und entweder aus

10 a) bezogen auf den Träger 0,2 bis 10 Gewichtsprozent  
eines ionisierbaren Gemisches pharmakologisch verträg-  
licher  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{K}^+$  Salze im  $\text{Ca}^{2+} : \text{K}^+$  Molverhältnis  
von 1 : 3 bis 4 : 1 oder

15 b) aus einem  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionophor in einer Konzentration von  
 $3 \times 10^{-8}$  bis  $3 \times 10^{-6}$  M in Kombination mit Calcium-  
salzen in einer Konzentration von 0,1 - 50 mM,  
oder

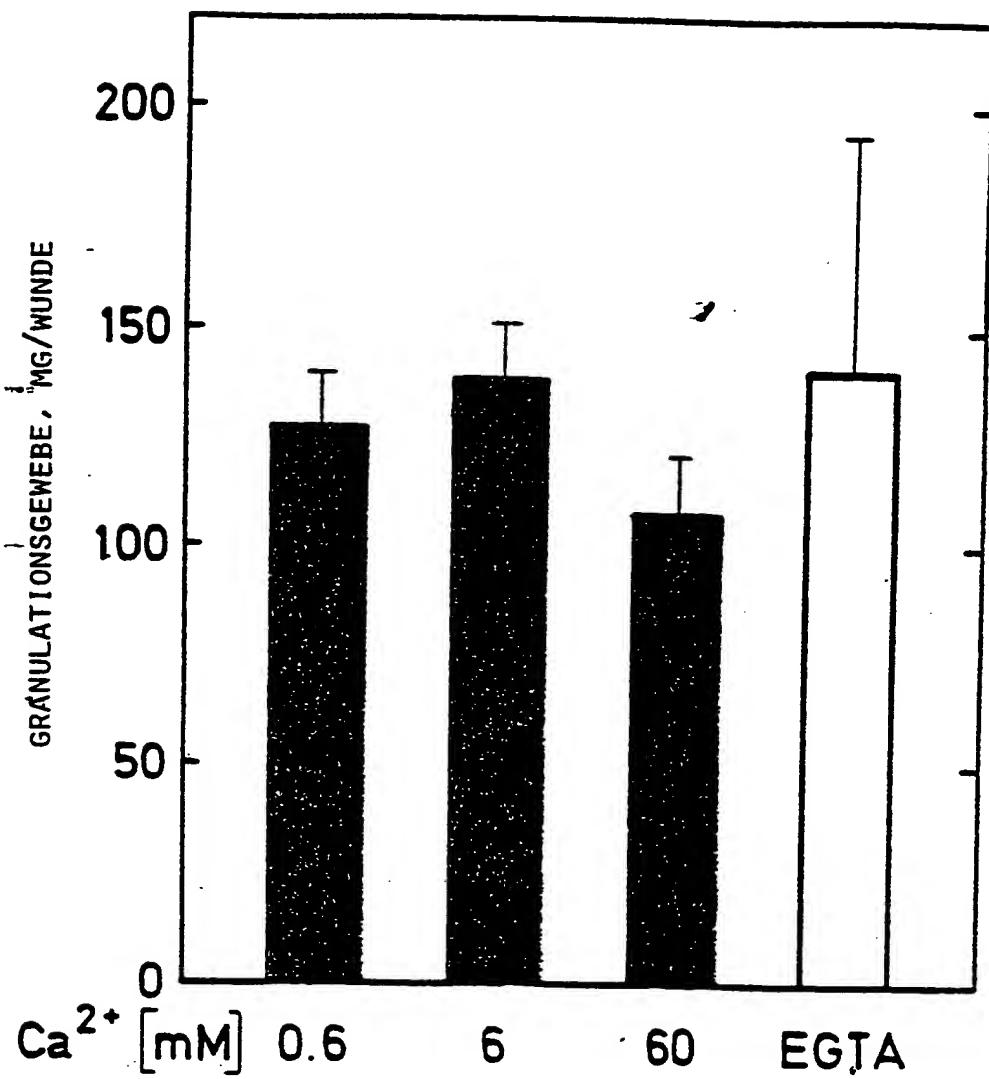
20 c) aus einem Calcium-Agonisten in einer Konzentration  
von  $10^{-5}$  bis  $10^{-9}$  in Gegenwart von  $\text{K}^+$ -Ionen in  
einer Konzentration von  $5 \times 10^{-3}$  bis  $2 \times 10^{-2}$  M  
und  $\text{Ca}^{++}$  in einer Konzentration von  $10^{-3}$  M bis  
25  $3 \times 10^{-2}$  M

besteht, und daß man in einem pharmakologisch verträglichen Träger  
gegebenenfalls neben anderen Wirk- und/oder Hilfsstoffen einen Wirk-  
stoff a), b) oder c) gleichmäßig verteilt.

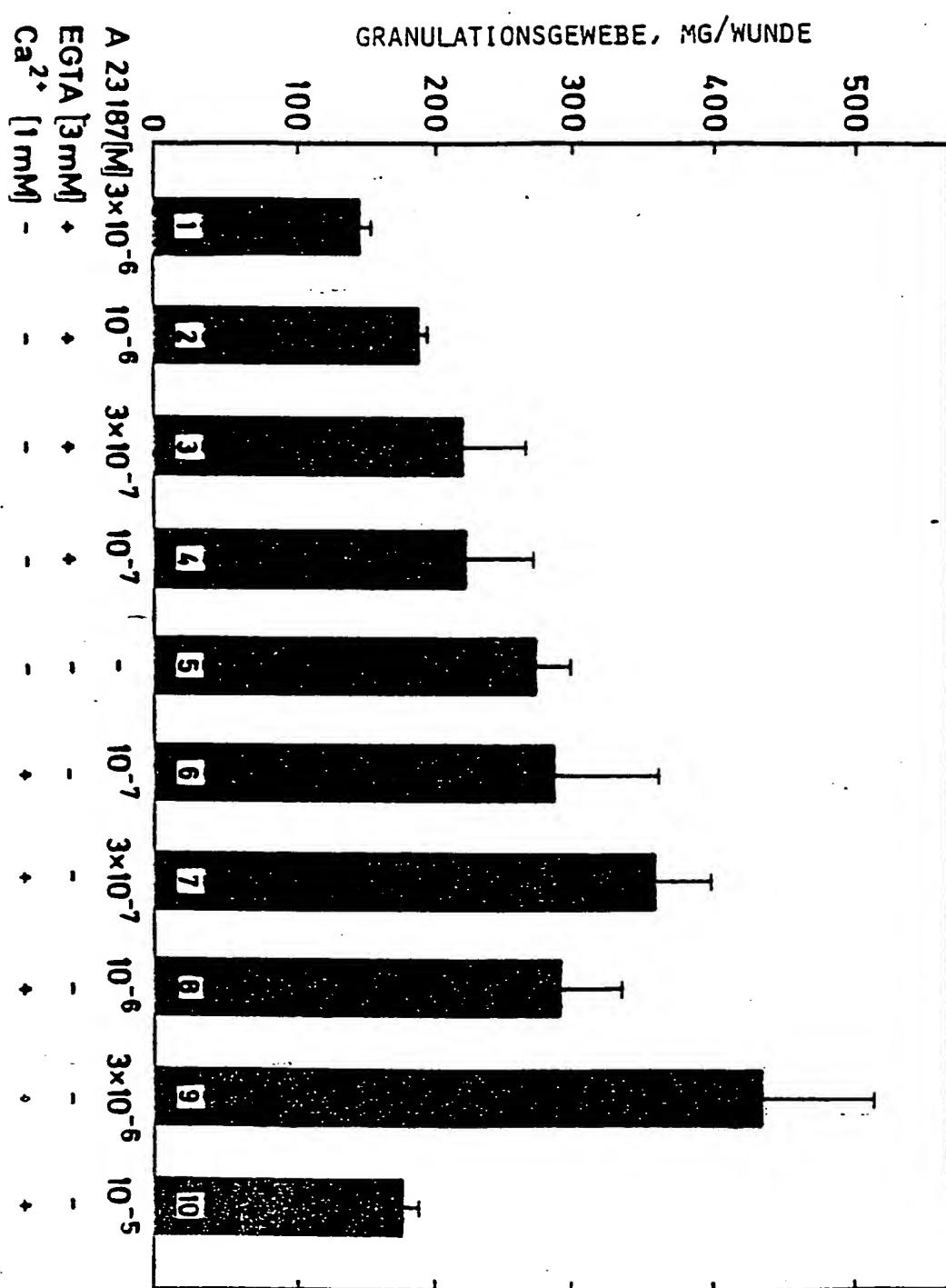
30 2. Verfahren gemäß Anspruch 1 a dadurch gekennzeichnet, daß  
der Träger im Wesentlichen aus Wasser besteht und daß man  
diesen gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Wirkstoffen,  
bezogen auf das enthaltene Wasser bis zu einer Konzentration  
35 von 20 bis 100 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und 25 bis 60 mM  $\text{K}^+$ -Ionen zu-  
fügt und diese Ionen in der wässrigen pharmazeutischen Unter-  
lage gleichmäßig verteilt.

- 1        3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Konzentration des Wirkstoffs auf etwa 30 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und etwa 40 mM  $\text{K}^+$ -Ionen einstellt.
- 5        4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Konzentration des Wirkstoffs auf etwa 30 mM  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und etwa 40 mM  $\text{K}^+$ -Ionen einstellt.
- 10      5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in einem wasserhaltigen Gel verteilt.
- 15      6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in einem aus Trockengel bestehenden Träger verteilt.

A/2

FIGUR 1

FIGUR 2



0165430

2/2

EINSCHLAGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, Sowohl erförderlich,	Beschrift	Anspruch
X	UNLISTED DRUGS, Band 33, Nr. 1, Januar 1981, Chatham, New Jersey, US;	1-8	A 61 K 33 15/03 * Seite 13 d : "VIAPUR"
D,A	DE-A-2 84 570 (MAX PLANCK GESELLSCHAFT)	1-8	---
RECHERCHEIER SACHGEBIETE (Int Cl.)	RECHERCHEIER SACHGEBIETE (Int Cl.)		Der vorliegende Recherccheinbericht wurde für alle Stationen�ndspurche erstellt.
A 61 L			
BRINKMANN B(Gef.C.)	13-08-1985	RECHERCHEIER	DEEN HAG
KATEGORIE DER GENANTTEN DOKUMENTE			
X	E : filires Paterdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldeatum verfügbaren Dokument ist Y : von Besonderer Bedeutung allein betrachtet Z : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einem Technologischer Hinwendung	L : aus anderem Grunden sogenannten Dokument D : in der Anneldung sogenannten Dokument	A : Mängel der gleichen Paterfamilie, über ein B : Erfindung zugrunde liegende Theorie oder Grundstufe C : Zeitnehmteratur

EP 5587 10 58 85 7

EUROPAISCHER RECHERCHEBERICHT  
Nummer der Ausgabe:  
**01/65430**

Europäische Nummer der Ausgabe 0165430

Europäisches Zentrum für Menschenrechte e.V. · Nummer der Ausgabe 100 · 0165430



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**This Page Blank (uspto)**